

PCT/JP2004/011745

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

18.08.2004

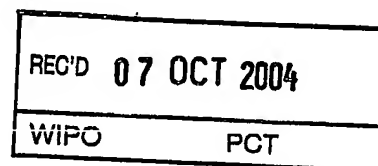
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 8月18日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-294114
[ST. 10/C]: [JP2003-294114]

出 願 人
Applicant(s): 塩野義製薬株式会社

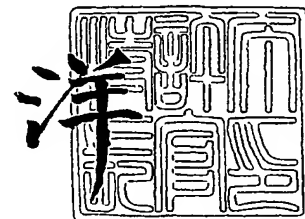


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3085754

【書類名】 特許願
【整理番号】 03P00051
【提出日】 平成15年 8月18日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D417/00
C07D211/32
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内
 【氏名】 有村 昭典
【特許出願人】
 【識別番号】 000001926
 【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100108970
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山内 秀晃
 【電話番号】 06-6455-2056
【選任した代理人】
 【識別番号】 100113789
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 杉田 健一
 【電話番号】 06-6455-2056
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 044602
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9720909
 【包括委任状番号】 9905998

【書類名】特許請求の範囲

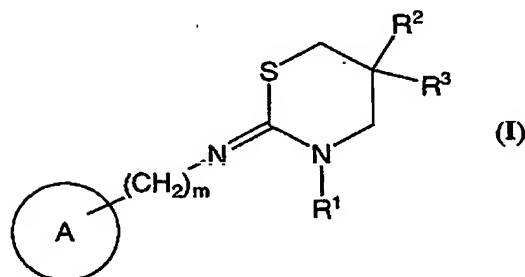
【請求項 1】

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物（ただし、カンナビノイド、アナンダミド、ナビロン、(R)-メタナンダミドおよび CP 55, 940 を除く）、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

【請求項 2】

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式 (I)：

【化 1】



（式中、 R^1 は式： $-C(=Z)W-R^4$ （式中、 Z は酸素原子又は硫黄原子； W は酸素原子又は硫黄原子； R^4 は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニル）で示される基；

R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル；

R^2 及び R^3 は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいアルキレン；

m は 0～2 の整数；

A は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール）で示される化合物群から選択されるものである請求項 1 記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

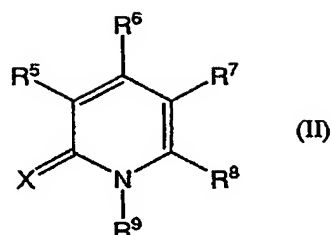
【請求項 3】

R^1 が式： $-C(=Z)W-R^4$ （式中、 Z は酸素原子又は硫黄原子； W は硫黄原子； R^4 は置換されていてもよいアルキル又はアルケニル）で示される基であり； R^2 及び R^3 がそれぞれ独立してアルキル、又は R^2 及び R^3 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンであり； m が 0 であり； A がアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、及びハロアルキルチオからなる群から選択される基で 1～2 箇所置換されていてもよいアリールである請求項 2 記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

【請求項 4】

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式 (II)：

【化 2】



(式中、 R^5 は式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$ (式中、 Y^1 及び Y^3 はそれぞれ独立して単結合又は置換されていてもよいアルキレン； Y^2 は単結合、 $-O-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-$ 、 $-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=O)-O-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=S)-NR^b-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、又は $-C(=O)-NR^b-$ ； R^a は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式基、置換されていてもよい複素環式基又はアシル； R^b はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、又はアシル)で示される基；

R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、又はアルコキシ；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、置換されていてもよいフェニル、又は置換されていてもよいカルバモイル；又は、

R^7 及び R^8 が一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい5～8員環を形成していてもよく；

R^9 は水素、ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキル又は式： $-Y^6-R^e$ (式中、 Y^6 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ ； R^e は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基)で示される基；

Xは酸素原子又は硫黄原子)で示される化合物群から選択されるものである請求項1記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

【請求項5】

R^5 が式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$ (式中、 Y^1 は単結合であり； Y^2 は $-C(=O)-NH-$ であり； Y^3 は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； R^a は置換されていてもよい炭素環式基である)で示される基であり； R^6 が水素であり； R^7 がアルキル、ハロゲン又は置換されていてもよいフェニルであり； R^8 が水素又はアルキルであり；又は、 R^7 及び R^8 が一緒になって、隣接する原子と共に不飽和結合が介在していてもよい8員環を形成していてもよく； R^9 がヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい炭素数3以上のアルキル又は式： $-Y^6-R^e$ (式中、 Y^6 は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； R^e は置換されていてもよい炭素環式基である)で示される基である請求項4記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 カンナビノイド受容体アゴニストの新規用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤に関する。

【背景技術】

【0002】

非特許文献1には、カンナビノイド受容体アゴニストの(R)-メタナダミドが、気道過敏性亢進を抑制することが記載されている。また、非特許文献1、2、3、及び4には、カンナビノイド受容体アゴニストのカンナビノイド、アナダミド、ナビロン、及びCP55,940が、気管支平滑筋の収縮を抑制することが記載されている。しかしながら、気道炎症性細胞浸潤の抑制及び粘液分泌の抑制については知られていない。

なお、カンナビノイド受容体アゴニストとしては、キノリノン誘導体が特許文献1及び特許文献2、チアジン誘導体が特許文献3及び特許文献4、並びにピリドン誘導体が特許文献5等に関連されている。

【特許文献1】 国際公開第99/02499号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第00/40562号パンフレット

【特許文献3】 国際公開第01/19807号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第02/072562号パンフレット

【特許文献5】 国際公開第02/053543号パンフレット

【非特許文献1】 プリティッシュジャーナルオブファルマコロジー (British Journal of Pharmacology) 2001年、第134巻4号、p. 771-776

【非特許文献2】 ジャーナルオブカンナビスセラピューティクス (Journal of Cannabis Therapeutics) 2002年、2巻1号、p. 59-71

【非特許文献3】 マリファナ アンド メディスン (Marihuana and Medicine)、ニューヨーク、1999年、Mar. 20-21、p. 1998

【非特許文献4】 ファルマコロジカル マリファナ (Pharmacol. Marihuana) 1976年、1巻、p. 269-276

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは以下に示すカンナビノイド受容体アゴニストが強い気道炎症性細胞浸潤抑制効果、気道過敏性亢進抑制効果、粘液分泌抑制効果、又は気管支拡張剤効果を示すことを見出した。

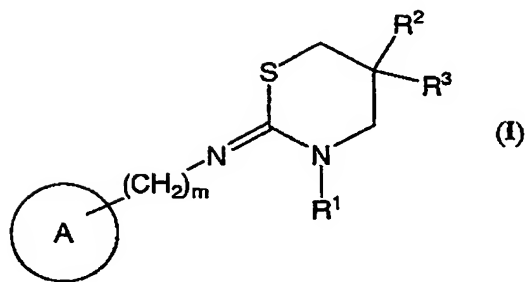
【発明の効果】

【0005】

すなわち、本発明は、1) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物 (ただし、カンナビノイド、アナダミド、ナビロン、(R)-メタナダミドおよびCP55,940を除く)、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、

2) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式 (I) :

【化1】



(式中、 R^1 は式： $-C(=Z)W-R^4$ (式中、 Z は酸素原子又は硫黄原子； W は酸素原子又は硫黄原子； R^4 は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニル) で示される基；

R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいシクロアルキル；

R^2 及び R^3 は一緒になって置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいアルキレン；

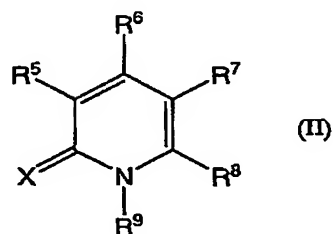
m は0～2の整数；

A は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール) で示される化合物群から選択されるものである1) 記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、

3) R^1 が式： $-C(=Z)W-R^4$ (式中、 Z は酸素原子又は硫黄原子； W は硫黄原子； R^4 は置換されていてもよいアルキル又はアルケニル) で示される基であり； R^2 及び R^3 がそれぞれ独立してアルキル、又は R^2 及び R^3 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンであり； m が0であり； A がアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、及びハロアルキルチオからなる群から選択される基で1～2箇所置換されていてもよいアリールである2) 記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、

4) カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物が、式 (II) :

【化2】



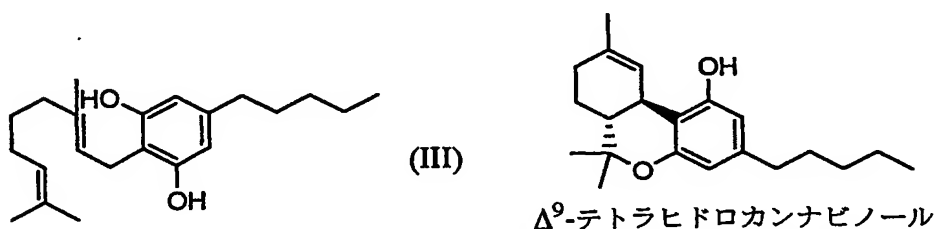
(式中、 R^5 は式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$ (式中、 Y^1 及び Y^3 はそれぞれ独立して単結合又は置換されていてもよいアルキレン； Y^2 は単結合、 $-O-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=O)-$ 、 $-NR^b-SO_2-$ 、 $-NR^b-C(=O)-O-$ 、 $-NR^b-C(=O)-NR^b-$ 、 $-NR^b-C(=S)-NR^b-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、又は $-C(=O)-NR^b-$ ； R^a は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい炭素環式基、置換されていてもよい複素環式基又はアシル； R^b はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、又はアシル) で示される基；

R^6 は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、又はアルコキシ；
 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、ハロゲン、置換されていてもよいフェニル、又は置換されていてもよいカルバモイル；
 R^7 及び R^8 が一緒になって、隣接する原子と共にヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい5～8員環を形成していてもよく；
 R^9 は水素、ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキル又は式： $-Y^6-R^e$ （式中、 Y^6 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ ； R^e は置換されていてもよい炭素環式基又は置換されていてもよい複素環式基）で示される基；
 X は酸素原子又は硫黄原子）で示される化合物群から選択されるものである1）記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、
5) R^5 が式： $-Y^1-Y^2-Y^3-R^a$ （式中、 Y^1 は単結合であり； Y^2 は $-C(=O)-NH-$ であり； Y^3 は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； R^a は置換されていてもよい炭素環式基である）で示される基であり； R^6 が水素であり； R^7 がアルキル、ハロゲン又は置換されていてもよいフェニルであり； R^8 が水素又はアルキルであり；
又は、 R^7 及び R^8 が一緒になって、隣接する原子と共に不飽和結合が介在していてもよい8員環を形成していてもよく； R^9 がヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい炭素数3以上のアルキル又は式： $-Y^6-R^e$ （式中、 Y^6 は単結合又は置換されていてもよいアルキレンであり； R^e は置換されていてもよい炭素環式基である）で示される基である4）記載の気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤、に関する。

【0006】

本明細書中で用いる「カンナビノイド」とは、大麻が含む5-ペンチルレゾルシノールの2位に2個のイソプレンが結合した式(III)の基本骨格を有する約30種の化合物、その環化体、酸化体、及び転移を起こした一連の化合物の総称である。例えば、以下に示す Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール等が挙げられる。

【化3】



以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で又は他の用語と一緒に、同一の意味を有する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖状又は分枝状のアルキルを包含し、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 neo -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル、 n -デシルなどが挙げられる。特に、炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキルが好ましく、具体的には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチルが好ましい。

「アルケニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数

2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを包含し、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特に、炭素数2～4の直鎖又は分枝状のアルケニルが好ましく、具体的には、アリル、イソプロペニル、3-ブテニルが好ましい。

「アルキニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを包含し、例えば、エチニル、プロパルギル等が挙げられる。特に、炭素数2～4の直鎖又は分枝状のアルキニルが好ましく、具体的には、プロパルギルが好ましい。

「ハロアルキル」とは、上記「アルキル」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル（例えば、2-クロロエチル等）、ジクロロエチル（例えば、1,2-ジクロロエチル、2,2-ジクロロエチル等）、クロロプロピル（例えば、2-クロロプロピル、3-クロロプロピル等）等が挙げられる。C1～C3ハロアルキルが好ましい。

「アルキレン」とは、炭素数1～10の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、1-メチルエチレン、1-エチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1-ジエチルエチレン、1,2-ジエチルエチレン、1-エチル-2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1,1-ジメチルトリメチレン、1,2-ジメチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1,1-ジエチルトリメチレン、1,2-ジエチルトリメチレン、2,2-ジエチルトリメチレン、2-エチル-2-メチルトリメチレン、2,2-ジ- n -プロピルトリメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、1,1-ジメチルテトラメチレン、1,2-ジメチルテトラメチレン、2,2-ジメチルテトラメチレン、3,3-ジメチルペンタメチレン等が挙げられる。特に炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルキレン好ましく、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンが好ましい。

「置換されていてもよいアルキレン」の置換基としては、アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ等）、アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ等）、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アリーロキシ（例えば、フェノキシ等）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）、アリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル等）、シアノ、ヒドロキシアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、アシル（例えば、アセチル、ベンゾイル等）、アラールキル（例えば、ベンジル等）、メルカプト、ヒドラジノ、アミジノ、グアニジノ等が挙げられ、これらの置換基は1～4個の任意の位置で置換していてもよい。

なお、アルキレンで置換されたアルキレンには、スピロ原子を介してアルキレンで置換されたアルキレン（例えば、2,2-エチレントリメチレン、2,2-トリメチレントリメチレン、2,2-テトラメチレントリメチレン、2,2-ペンタメチレントリメチレン等）、及び異なる位置がアルキレンで置換されたアルキレン（例えば、1,2-テトラメチレンエチレン、1,2-エチレントリメチレン等）が包含される。具体的には、2,2-エチレントリメチレン、2,2-トリメチレントリメチレン、2,2-テトラメチレントリメチレン、2,2-ペンタメチレントリメチレンが好ましく、特に、2,2-エチレントリメチレン、2,2-テトラメチレントリメチレン、2,2-ペンタメチレントリメチレンが好ましい。

「ヘテロ原子を介在してもよいアルキレン」とは、1～3個のヘテロ原子を介在してもよい炭素数2～10の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、エチレンオキシエチレン等が挙げられる。特に、1個のヘテロ原子を含んでいてもよい炭素数3又は5直鎖状のアルキレンが好ましく、テトラメチレン、ペンタメチレン、エチレンオキシエチレン、エチレンアミノエチレン、エチレンチオエチレンが挙げられる。

「アルケニレン」とは、上記「アルキレン」に1個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数2～12個の直鎖状または分枝状のアルケニレン基を包含し、例えば、ビニレン、プロペニレンまたはブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～6個の直鎖状のアルケニレン基であり、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ブタジエニレン等である。

「アルキニレン」とは、上記「アルキレン」に1個またはそれ以上の三重結合を有する炭素数2～12個の直鎖状または分枝状のアルキニレン基を包含する。

「炭素環式基」とは、炭素原子及び水素原子で構成される環状の置換基を包含し、環状部分は飽和環であっても不飽和環であってもよい。例えば、下記「アリール」、下記「シクロアルキル」、下記「シクロアルケニル」等が挙げられる。なお、炭素数3～14の環から誘導される基が好ましい。

「シクロアルキル」とは、炭素数3～10の環状飽和炭化水素基を包含し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6のシクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルキル」に1個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数3～12個のアルケニル基を包含し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「アリール」とは、炭素数6～14のアリールを包含し、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。特に、フェニル、ナフチルが好ましい。

「アラルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アリール」が置換した基を包含し、例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル）、フェニルプロピル（例えば、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。特に、ベンジル、ナフチルメチルが好ましい。

「ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9のヘテロアリールを包含し、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピ

ラジニル (例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル (例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル (例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル (例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル (例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル (例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル (例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル (例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル (例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル (例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル (例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル (例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル (例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル (例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル (例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル) またはフェノチアジニル (例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル) 等が挙げられる。

「複素環式基」とは、環の構成原子として窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～14の単環又は2～3個の縮合環から誘導される基を包含し、例えば上記「ヘテロアリール」及び下記「非ヘテロアリール」を包含する。

「非ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9の非芳香環を包含し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジノ、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、ピペラジノ、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。特に、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノが好ましい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシが好ましい。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同意義である。「アルケニルオキシ」としては、例えば、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1,3-ブタジエニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ等が挙げられる。特に、2-プロペニルオキシ、3-ブテニルオキシが好ましい。

「ハロアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、ジクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ等) 等が挙げられる。特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシが好ましい。

「アリールオキシ」とは、酸素原子に上記「アリール」が置換した基を包含し、例えば

、フェノキシ、ナフトキシ（例えば、1-ナフトキシ、2-ナフトキシ等）、アントリルオキシ（例えば、1-アントリルオキシ、2-アントリルオキシ等）、フェナントリルオキシ（例えば、1-フェナントリルオキシ、2-フェナントリルオキシ等）等が挙げられる。特に、フェノキシ、ナフトキシが好ましい。

「アルコキシアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」で置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、*n*-プロポキシメトキシ、イソプロポキシメトキシ、1-メトキシエトキシ、2-メトキシエトキシなどが挙げられる。

特に、1-メトキシエトキシ、2-メトキシエトキシが好ましい。

「アルキルチオアルコキシ」とは、上記「アルキルチオ」で置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メチルチオメトキシ、エチルチオメトキシ、*n*-プロピルチオメトキシ、イソプロピルチオメトキシ、1-メチルチオエトキシ、2-メチルチオエトキシなどが挙げられる。特に、1-メチルチオエトキシ、2-メチルチオエトキシが好ましい。

「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ等が挙げられる。特に、炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルキルチオが好ましく、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオが好ましい。

「置換されていてもよいアミノ」としては、非置換アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*i*-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルメチルアミノ）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ホルミルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ）、アシルアルキルアミノ（例えば、*N*-アセチルメチルアミノ）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等）、アルキルスルホニルアミノ（例えば、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ等）、アルケニルオキシカルボニルアミノ（例えば、ビニルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ等）、アルコキシカルボニルアミノ（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ等）、アルケニルアミノ（例えば、ビニルアミノ、アリルアミノ等）、アリールカルボニルアミノ（例えば、ベンゾイルアミノ等）、ヘテロアリールカルボニルアミノ（例えば、ピリジンカルボニルアミノ等）が挙げられる。

「アラルキルアミノ」とは、上記「アラルキル」が1又は2個置換したアミノを意味し、例えば、ベンジルアミノ、フェニルエチルアミノ（例えば、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ）、フェニルプロピルアミノ（例えば、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ）、ナフチルメチルアミノ（例えば、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ等）、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

「アシル」とは、水素以外の基が置換したカルボニル基を意味し、例えば、アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等）、アルケニルカルボニル（例えば、アクリロイル、メタアクリロイル）、シクロアルキルカルボニル（例えば、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等）、アリールカルボニル（ベンゾイル、ナフトイル等）、ヘテロアリールカルボニル（ピリジンカルボニル等）が挙げられる。これらの基はさらにアルキル、ハロゲン等の置換基で置換されていてもよい。例えば、アルキルが置換したアリールカルボニルとしてはトルオイル基、ハロゲンが置換したアルキルカルボニル基として

はトリフルオロアセチル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルコキシ」が置換した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、*n*-ヘプチルオキシカルボニル、*n*-オクチルオキシカルボニル等が挙げられる。特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が好ましい。

「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル等）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等）等が挙げられる。カルバモイル基の窒素原子が、これらの置換基でモノ置換またはジ置換されていてもよい。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、カルバモイル、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル等が好ましい。

「アルキルスルホニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルキルスルホニル」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。

「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアラルキルアミノ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい複素環式基」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルコキシアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい炭素環式基」、「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよいアルキル」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる 1～4 個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。

置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ハロアルキル（例えば、CF₃、CH₂CF₃、CH₂CCl₃等）、ハロアルコキシ、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、ホルミル、アシル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサニルカルボニル等）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、オキソ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、ホルミルアミノ、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルケニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アリールオキシ（例えば、フェノキシ）、アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等）、アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）、アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）、アルケニレン（例えば、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、アリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル等）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、ウレイ

ド、アミジノ、グアニジノ、アルキルスルホニルオキシ、トリアルキルシリルオキシ、ハロアルコキシカルボニルオキシ、ホルミルオキシ、アシルチオ、チオキソ、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ等が挙げられる。

「ヘテロ原子及び／又は不飽和結合が介在していてもよい置換されていてもよい5～8員環」上の好ましい置換基としては、オキシ、ヒドロキシ、アルケニレン（例えば、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン）、アシル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）等が挙げられる。

【0007】

一般式 (I) で示される化合物の $R^1 \sim R^3$ 、 m 、及び A において、好ましい置換基の群を (I a) ～ (I m) で示す。

R^1 は、(I a) $-C(=S)S-R^4$ 又 $-C(=O)S-R^4$ で、 R^4 が置換されていてもよいアルキル又置換されていてもよいアルキニル、(I b) $-C(=S)S-R^4$ 又 $-C(=O)S-R^4$ で、 R^4 が置換されていてもよいアルキル、(I c) $-C(=S)S-R^4$ で、 R^4 が置換されていてもよいアルキル。

R^2 は、(I d) 置換されていてもよいアルキル、(I e) アルキル。

R^3 は、(I f) 置換されていてもよいアルキル、(I g) アルキル。

m は、(I h) 0。

A は、(I i) 置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール、(I j) 置換されていてもよいアリール、(I k) 置換されていてもよいヘテロアリール。

又は、 R^2 及び R^3 が一緒になって、(I l) 置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいアルキレン、(I m) アルキレン。

一般式 (I) で示される化合物の好ましい一群としては、 $[R^1, R^2, R^3, m, A] = [Ia, Id, If, Ih, Ii], [Ia, Id, If, Ih, Ij], [Ia, Id, If, Ih, Ik], [Ia, Id, Ig, Ih, Ii], [Ia, Id, Ig, Ih, Ij], [Ia, Id, Ig, Ih, Ik], [Ia, Ie, If, Ih, Ii], [Ia, Ie, If, Ih, Ij], [Ia, Ie, If, Ih, Ik], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ii], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ij], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ik], [Ib, Id, If, Ih, Ii], [Ib, Id, If, Ih, Ij], [Ib, Id, If, Ih, Ik], [Ib, Id, Ig, Ih, Ii], [Ib, Id, Ig, Ih, Ij], [Ib, Id, Ig, Ih, Ik], [Ib, Ie, If, Ih, Ii], [Ib, Ie, If, Ih, Ij], [Ib, Ie, If, Ih, Ik], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ii], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ij], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ik], [Ic, Id, If, Ih, Ii], [Ic, Id, If, Ih, Ij], [Ic, Id, If, Ih, Ik], [Ic, Id, Ig, Ih, Ii], [Ic, Id, Ig, Ih, Ij], [Ic, Id, Ig, Ih, Ik], [Ic, Ie, If, Ih, Ii], [Ic, Ie, If, Ih, Ij], [Ic, Ie, If, Ih, Ik], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ii], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ij], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ik]$ 、又は $[R^1, R^2-R^3, m, A] = [Ia, Il, Ih, Ii], [Ia, Il, Ih, Ij], [Ia, Il, Ih, Ik], [Ia, Im, Ih, Ii], [Ia, Im, Ih, Ij], [Ia, Im, Ih, Ik], [Ib, Il, Ih, Ii], [Ib, Il, Ih, Ij], [Ib, Il, Ih, Ik], [Ib, Im, Ih, Ii], [Ib, Im, Ih, Ij], [Ib, Im, Ih, Ik], [Ic, Il, Ih, Ii], [Ic, Il, Ih, Ij], [Ic, Il, Ih, Ik], [Ic, Im, Ih, Ii], [Ic, Im, Ih, Ij], [Ic, Im, Ih, Ik]$ が挙げられる。

一般式 (II) で示される化合物の $R^5 \sim R^9$ 及び X において、好ましい置換基の群を (II a) ～ (II m) で示す。

R^5 は、(II a) $-C(=O)NH-Y^3-R^a$ で、 Y^3 が単結合又は置換されていてもよいアルキレン、および R^a が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい炭素環式基又はアシル、(II b) $-C(=O)NH-Y^3-R^a$ で、 Y^3 が単結合又は置換されていてもよいアルキレン、および R^a が置換されていてもよい炭素環式基又はアシル、(II c) $-C(=O)NH-Y^3-R^a$ で、 Y^3 が単結合又は置換されていてもよいアルキレン、および R^a が置換されていてもよい炭素環式基。

R^6 は、(II d) 水素原子。

R^7 は、(I I e) 水素または置換されていてもよいアルキル、(I f) 置換されていてもよいアルキル。

R^8 は、(I I g) 水素または置換されていてもよいアルキル、(I h) 置換されていてもよいアルキル。

R^9 は、(I I i) 置換されていてもよいアルキル又は $-Y^6-R^e$ で、 Y^6 が置換されていてもよいアルキレン、および R^a が置換されていてもよい炭素環式基、(I I j) 置換されていてもよいアルキル。

Xは、(I I k) 酸素原子。

又は、 R^7 及び R^8 が一緒になって、(I I l) 隣接する原子と共に置換されていてもよい5～8員環を形成、(I I m) 隣接する原子と共に置換されていてもよい8員環を形成

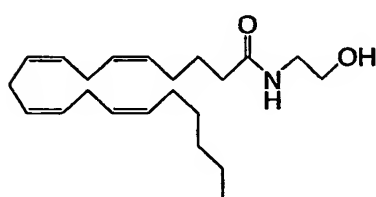
。

一般式(I)で示される化合物の好ましい一群としては、 $[R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X]=[I Ia, II d, II e, II g, II i, II k], [II a, II d, II e, II g, II j, II k], [II a, II d, II e, II h, II i, II k], [II a, II d, II e, II h, II j, II k], [II a, II d, II f, II g, II i, II k], [I Ia, II d, II f, II g, II j, II k], [II a, II d, II f, II h, II i, II k], [II a, II d, II f, II h, II j, II k], [II b, II d, II e, II g, II i, II k], [II b, II d, II e, II g, II j, II k], [I Ib, II d, II e, II h, II i, II k], [II b, II d, II e, II h, II j, II k], [II b, II d, II f, II g, II i, II k], [II b, II d, II f, II g, II j, II k], [II b, II d, II f, II h, II i, II k], [I Ib, II d, II f, II h, II j, II k], 又は $[R^5, R^6, R^7-R^8, R^9, X]=[II b, II d, II l, II i, I Ik], [II c, II d, II e, II g, II i, II k], [II c, II d, II e, II g, II j, II k], [II c, II d, II e, II h, II i, II k], [II c, II d, II e, II h, II j, II k], [II c, II d, II f, II g, II i, I Ik], [II c, II d, II f, II g, II j, II k], [II c, II d, II f, II h, II i, II k], [II c, II d, II f, II h, II j, II k]$ が挙げられる。$

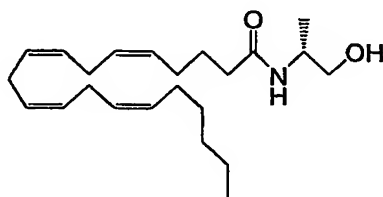
【0008】

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物としては、カンナビノイド受容体に対するアゴニスト作用を有する化合物であれば、いかなる化合物であってもよい(ただし、カンナビノイド、アナンダミド、ナビロン、(R)-メタナンダミド、およびCP 55,940を除く)。

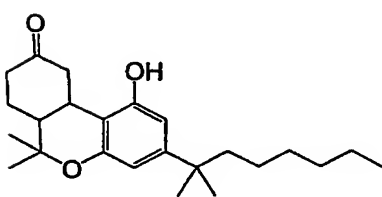
【化4】



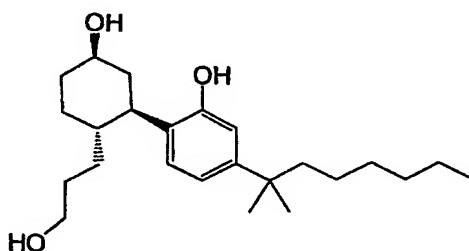
アナンダミド



(R)-メタナンダミド



ナビロン



CP 55,940

特に、カンナビノイド受容体に対する親和性(K_i 値)及びcAMP生成に対する阻害活性(IC_{50} 値)が、1000 nmol/L以下のものが好ましく、特に300 nmol/L以下、さらには100

nmol/L 以下のものが好ましい。これら K_i 値及び IC_{50} 値は、公知の方法を使用して測定することができる。

本発明においては、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物のみならず、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、それらの溶媒和物を使用することができる。

プロドラッグとは、生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

本発明に係る化合物のプロドラッグは、脱離基を導入することが可能な置換基（例えば、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ等）に、脱離基を導入して製造することができる。アミノ基のプロドラッグとしては、カルバメート体（例えば、メチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート等）、アミド体（例えば、ホルムアミド、アセタミド等）、N-アルキル体（例えば、N-アリアルアミン、N-メトキシメチルアミン等）等が挙げられる。ヒドロキシ基のプロドラッグとしては、エーテル体（メトキシメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル等）、エステル体（例えば、アセタート、ピバロエート、ベンゾエート等）等が挙げられる。

製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

溶媒和物としては、本発明化合物、そのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

例えば、カンナビノイド受容体アゴニストとしては、以下の化合物が挙げられる。

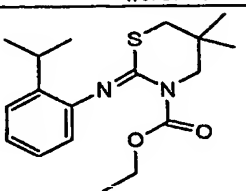
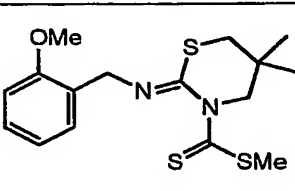
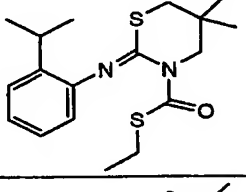
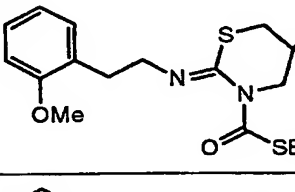
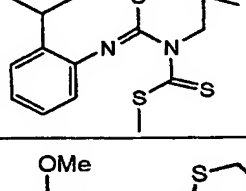
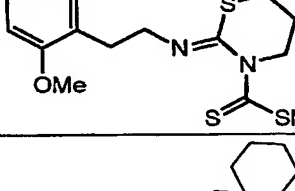
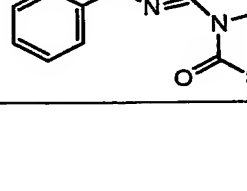
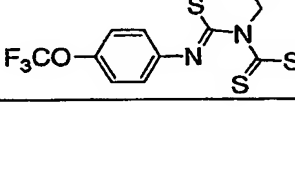
- (1) 上記2)記載の化合物、
- (2) 上記3)記載の化合物、
- (3) 上記4)記載の化合物、
- (4) 上記5)記載の化合物、
- (5) WO 97/29079記載の化合物、
- (6) WO 99/02499記載の化合物、
- (7) WO 00/40562記載の化合物、
- (8) Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(3): 301-313記載の化合物、
- (9) WO 98/41519記載の化合物、
- (10) US 3968125、EP 570920、WO 94/01429、US 4260764、US 4371720、US 5605906、WO 96/18391、WO 96/18600、US 5081122、US 5292736、WO 97/00860、US 5532237のいずれかに記載の化合物、
- (11) WO 00/10968記載の化合物、
- (12) DE 11115886A1記載の化合物、
- (13) DE 19837627記載の化合物、

(14) Exp. Opin. Ther. Patents (2002) 12 (10) : 1475-1489記載の化合物、
 (15) WO 02/42248記載の化合物
 等が挙げられる。

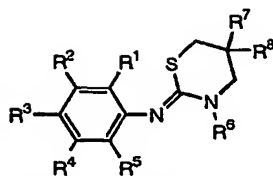
上記(1)又は(2)記載の化合物としては、WO 01/19807又はWO 02/072562記載の化合物が挙げられ、以下の表に記載の化合物が好ましい。

【0009】

【表1】

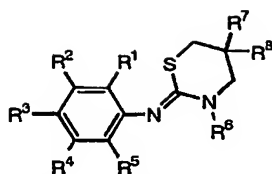
	構造式		構造式
I-3		I-9	
I-4		I-10	
I-5		I-11	
I-8		I-12	

【表2】



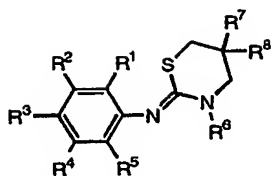
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-16	H	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-17	F	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-18	Cl	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-19	Me	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-20	Et	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-21	Pr	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-22	Bu	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-23	Bu ^e	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-24	Bu ^f	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-25	Ph	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-26	CF ₃	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-27	OMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-28	OEt	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-29	OPr ⁱ	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-30	SMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-31	SEt	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-32	SPr ⁱ	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-33	NMe ₂	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-34	H	Pr ⁱ	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-35	H	H	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
I-36	H	H	Pr ⁱ	H	H	COSEt	Me	Me
I-37	H	H	NO ₂	H	H	COSEt	Me	Me
I-38	Me	Me	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-39	Me	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-40	Me	H	H	Me	H	COSEt	Me	Me
I-41	Me	H	H	H	Me	COSEt	Me	Me
I-42	H	Me	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-43	H	Me	H	Me	H	COSEt	Me	Me
I-44	Me	H	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
I-45	Cl	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-46	Pr ⁱ	H	NO ₂	H	H	COSEt	Me	Me

【表 3】



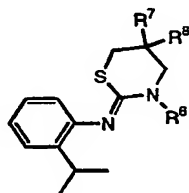
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-47	Pr ⁱ	H	H	H	NO ₂	COSEt	Me	Me
I-48	NO ₂	H	NO ₂	H	H	COSEt	Me	Me
I-49	Pr	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-50	Pr ⁱ	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-51	Bu ^s	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-52	H	Pr ⁱ	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-53	H	OMe	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
I-54	H	-OCH ₂ O-		H	H	COSMe	Me	Me
I-55	H	OMe	OMe	OMe	H	COSMe	Me	Me
I-56	Et	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-57	Bu ^s	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-58	CH ₂ OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-59	CH(Me)OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-60	OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-61	OEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-62	SMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-63	SEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-64	SPr ⁱ	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-65	SOMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-66	SO ₂ Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-67	SOEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-68	NMe ₂	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-69	H	Pr ⁱ	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-70	H	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-71	Me	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-72	Me	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-73	Me	H	H	H	Me	CSSMe	Me	Me
I-74	H	Me	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-75	H	Me	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-76	OMe	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-77	H	OMe	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-78	OMe	H	H	OMe	H	CSSMe	Me	Me

【表 4】



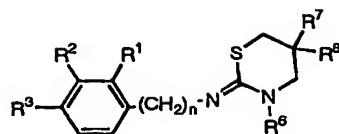
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-79	OMe	H	OMe		H	CSSMe	Me	Me
I-80	H	-OCH ₂ O-		H	H	CSSMe	Me	Me
I-81	Pr ⁱ	H	NO ₂	H	H	CSSMe	Me	Me
I-82	Pr ⁱ	H	H	H	NO ₂	CSSMe	Me	Me
I-83	H	OMe	OMe	OMe	H	CSSMe	Me	Me
I-84	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-85	Bu ^o	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-86	OEt	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-87	SMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-88	H	Pr ⁱ	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-118	H	OEt	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-119	OMe	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-120	OMe	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-121	H	OMe	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-122	Me	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-123	N(Me)Ac	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me

【表 5】



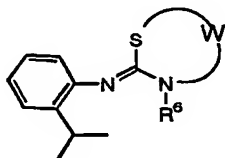
	R ⁶	R ⁷	R ⁸		R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-90	COOMe	Me	Me	I-98	CSSPr	Me	Me
I-91	COOPr	Me	Me	I-99	CSSPr ⁱ	Me	Me
I-96	CSOEt	Me	Me	I-100	CSSBn	Me	Me

【表 6】



	R ¹	R ²	R ³	n	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-101	H	H	Cl	1	COSEt	Me	Me
I-102	H	H	Cl	1	CSSMe	Me	Me
I-103	Cl	H	Cl	2	COSEt	Me	Me
I-104	Cl	H	Cl	2	CSSMe	Me	Me

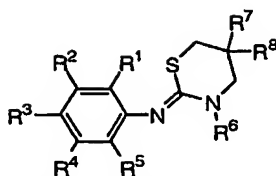
【表 7】



	R ⁶	W
I-109	COSEt	
I-116	CSSMe	
I-117	CSSMe	

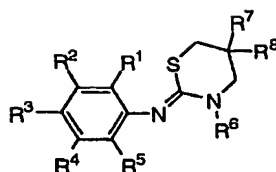
【0010】

【表 8】



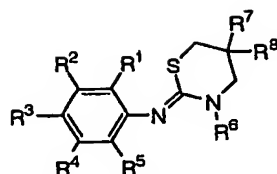
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-124	H	H	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-125	H	OEt	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-126	H	H	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-127	H	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-128	H	OEt	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-129	H	OPr	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-130	H	OEt	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-131	H	H	OPr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-132	H	OPr	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-133	H	H	OBu	H	H	CSSMe	Me	Me
I-134	H	OBu	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-135	H	OMe	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-136	H	OMe	OPr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-137	H	OBu	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-138	H	H	OPr ⁱ	H	H	CSSMe	Me	Me
I-139	H	OPr ⁱ	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-140	H	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-141	F	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-142	Cl	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-143	H	Cl	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-144	Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-145	H	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-146	H	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-147	H	Bu	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-148	H	H	Bu	H	H	CSSMe	Me	Me
I-149	Bu ⁱ	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-150	H	H	Et	H	H	CSSMe	Me	Me
I-151	H	Et	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-152	H	H	F	H	H	CSSMe	Me	Me
I-153	H	F	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-154	H	H	Pr ⁱ	H	H	CSSMe	Me	Me
I-155	H	H	Morpholino	H	H	CSSMe	Me	Me
I-156	H	Ac	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-157	H	H	Br	H	H	CSSMe	Me	Me
I-158	H	Br	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-159	Br	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-160	H	C(Me)=NOMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-161	H	H	Ac	H	H	CSSMe	Me	Me
I-162	H	H	C(Me)=NOMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-163	OPr ⁱ	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-164	Pr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-165	CF ₃	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me

【表9】



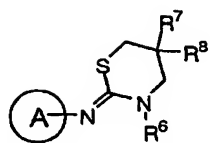
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-166	H	H	OPh	H	H	CSSMe	Me	Me
I-167	H	H	Pr	H	H	CSSMe	Me	Me
I-168	H	H	Bu ^t	H	H	CSSMe	Me	Me
I-169	H	CF ₃	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-170	H	H	CF ₃	H	H	CSSMe	Me	Me
I-171	Pr ⁱ	H	NHAc	H	H	CSSMe	Me	Me
I-172	Pr ⁱ	H	H	H	NHAc	CSSMe	Me	Me
I-173	H	COOMe	H	H	OMe	CSSMe	Me	Me
I-174	Morpholino	H	H	H	H	CSSMc	Me	Me
I-175	H	Morpholino	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-176	Pr ⁱ	H	H	CO OEt	H	CSSMe	Me	Me
I-177	H	H	Piperidino	H	H	CSSMe	Me	Me
I-178	Pyrrolidino	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-179	H	SMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-180	H	H	SMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-181	OCF ₃	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-182	H	OCF ₃	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-183	H	H	OCF ₃	H	H	CSSMe	Me	Me
I-184	H	H	3-Pyridyl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-185	H	3-Pyridyl	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-186	3-Pyridyl	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-187	OPh	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-188	H	OEt	OEt	H	H	COOMe	Me	Me
I-189	OMe	H	H	H	H	COOMe	Me	Me
I-190	H	H	Et	H	H	COOMe	Me	Me
I-191	H	H	Pr ⁱ	H	H	COOMe	Me	Me
I-192	OMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-193	H	H	Et	H	H	COSMe	Me	Me
I-194	H	H	Pr ⁱ	H	H	COSMe	Me	Me
I-195	H	H	OEt	H	H	COSMe	Me	Me
I-196	H	OMe	OEt	H	H	COSMe	Me	Me
I-197	H	Piperidino	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-198	H	H	NEt ₂	H	H	CSSMe	Me	Me
I-199	OMe	H	COOMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-200	H	2-Oxo pyrrolidino	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-201	H	OPh	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-202	H	H	Ph	H	H	CSSMe	Me	Me
I-203	Ph	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-204	H	Ph	H	H	H	CSSMc	Me	Me
I-205	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSOMe	Me	Me
I-206	Pr ⁱ	H	I	H	H	CSSMe	Me	Me
I-207	OMe	H	(Morpholi no)CO	II	II	CSSMe	Me	Me

【表 10】



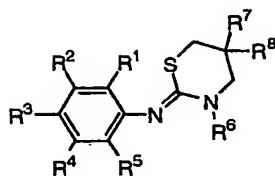
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-208	H	H	NMe ₂	H	H	CSSMe	Me	Me
I-209	H	NMe ₂	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-210	N(Me)Et	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-211	N(Me)Pr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-212	NEt ₂	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-213	F	H	H	H	F	CSSMe	Me	Me
I-214	Pr ⁱ	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-215	NMe ₂	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-216	NMe ₂	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-217	NMe ₂	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-218	NMe ₂	H	H	Cl	H	CSSMe	Me	Me
I-219	Me	H	H	H	Me	CSSMe	Me	Me
I-220	NMe ₂	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-221	H	NMe ₂	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-222	NMe ₂	H	Me	H	H	CSSEt	Me	Me
I-223	H	H	Pr ⁱ	H	H	CSSEt	Me	Me
I-224	OMe	H	CONHMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-225	OCHF ₂	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-226	H	OCHF ₂	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-227	H	NEt ₂	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-228	NMe ₂	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
I-229	NMe ₂	H	F	H	H	CSSMe	Me	Me
I-230	NMe ₂	H	H	F	H	CSSMe	Me	Me
I-231	NMe ₂	H	Et	H	H	CSSMe	Me	Me
I-232	NMe ₂	H	H	Et	H	CSSMe	Me	Me
I-233	NMe ₂	H	Cl	H	H	CSSEt	Me	Me
I-234	NMe ₂	H	F	H	H	CSSEt	Me	Me
I-235	NMe ₂	H	Et	H	H	CSSEt	Me	Me
I-236	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSBu ^s	Me	Me
I-237	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSBu ⁱ	Me	Me
I-239	Me	NMe ₂	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-240	NMe ₂	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-241	H	NMe ₂	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-242	NMe ₂	Cl	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-243	H	NMe ₂	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-244	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSEt	Et	Et

【表 11】



	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-249		CSSMe	Me	Me
I-250		CSSMe	Me	Me
I-251		CSSMe	Me	Me
I-252		CSSMe	Me	Me
I-253		CSSMe	Me	Me
I-254		CSSMe	Me	Me
I-255		CSSMe	Me	Me
I-256		CSSMe	Me	Me
I-257		CSSMe	Me	Me
I-258		CSSMe	Me	Me
I-259		CSSMe	Me	Me
I-260		CSSMe	Me	Me
I-261		CSSMe	Me	Me

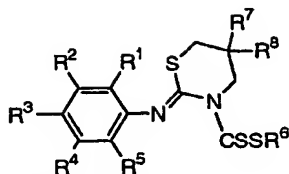
【表 12】



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
I-262	NMe ₂	H	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-263	NMe ₂	H	H	OMe	H	CSSMe	Me	Me
I-264	Me	NEt ₂	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-265	H	NEt ₂	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-266	H	NEt ₂	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-267	Bu ^s	H	H	H	H	CSSMe	Et	Et
I-268	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSMe	Pr	Pr
I-269	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSMe	-(CH ₂) ₄ -	
I-270	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSMe	-(CH ₂) ₅ -	

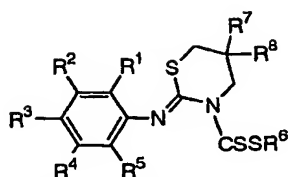
【0011】

【表13】



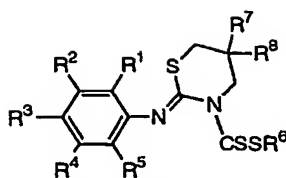
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
II-1	Pr ⁱ	H	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-2	Pr ⁱ	H	H	H	H	Propargyl	Me	Me
II-3	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CN	Me	Me
II-4	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ OMe	Me	Me
II-5	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH=CHMe	Me	Me
II-6	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH=CMe ₂	Me	Me
II-7	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	Me	Me
II-8	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ COMe	Me	Me
II-9	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H	Me	Me
II-10	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Me	Me	Me
II-11	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-12	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Pr	Me	Me
II-13	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Pr ⁱ	Me	Me
II-14	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ⁱ	Me	Me
II-15	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH=CH ₂	Me	Me
II-16	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	Me	Me
II-17	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	Me	Me
II-18	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH(Me)CO ₂ Me	Me	Me
II-19	Pr ⁱ	H	H	H	H	C(Me) ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-20	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	Me	Me
II-21	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CONMe ₂	Me	Me
II-22	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CON(Me)OMe	Me	Me
II-23	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CF ₃	Me	Me
II-24	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCOMe	Me	Me
II-25	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OPh	Me	Me
II-26	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH=CH ₂	Me	Me
II-27	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-28	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-29	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-30	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-31	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-32	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-33	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me

【表 14】



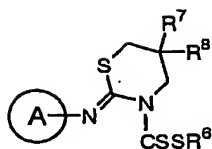
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
II-34	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-35	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-36	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-37	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-38	Pr ⁱ	H	H	H	H		Me	Me
II-39	Pr ⁱ	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-40	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Et	Et
II-41	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Pr ⁱ	Et	Et
II-42	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-43	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	Et	Et
II-44	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH=CHMe	Et	Et
II-45	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH=CHMe ₂	Et	Et
II-46	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	Et	Et
II-47	Bu ^o	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-48	Bu ^o	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Me	Me
II-49	Bu ^o	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-50	Bu ^o	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCOMe	Et	Et
II-51	Bu ^o	H	H	H	H		Et	Et
II-52	H	H	Et	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-53	H	Pr ⁱ	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-54	NMe ₂	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-55	H	NMe ₂	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-56	H	NEt ₂	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me
II-57	H	H	Et	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Me	Me
II-58	H	Pr ⁱ	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Me	Me
II-59	NMe ₂	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Me	Me
II-60	H	NMe ₂	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Me	Me
II-61	H	NEt ₂	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Me	Me
II-62	H	NEt ₂	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-63	Me	NEt ₂	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-64	Me	NMe ₂	H	H	H	Allyl	Me	Me
II-65	NMe ₂	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-66	NMe ₂	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-67	OMe	H	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-68	OMe	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-69	H	H	Et	H	H	Allyl	Et	Et

【表 15】



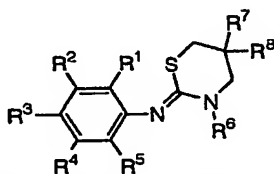
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
II-70	H	H	Et	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-71	H	H	OCF ₃	H	H	Allyl	Et	Et
II-72	H	H	OCF ₃	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-73	NMe ₂	H	H	H	H	CH ₂ OMe	Et	Et
II-74	Pr ⁱ	H	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-75	NMe ₂	H	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-76	NMe ₂	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₄ -	
II-77	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	-(CH ₂) ₄ -	
II-78	Pr ⁱ	H	H	H	H		-(CH ₂) ₄ -	
II-79	OMe	H	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-80	OMe	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₄ -	
II-81	NMe ₂	H	H	H	H	CH ₂ OMe	-(CH ₂) ₄ -	
II-82	H	H	Et	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-83	H	H	OCF ₃	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-84	NMe ₂	H	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-85	NMe ₂	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₅ -	
II-86	OMe	H	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-87	OMe	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₅ -	
II-88	H	H	Et	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-89	Pr ⁱ	H	H	H	H		-(CH ₂) ₅ -	
II-90	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	-(CH ₂) ₅ -	
II-91	H	H	OCF ₃	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-92	Pr ⁱ	H	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	
II-93	Pr ⁱ	H	H	H	H	Me	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	
II-94	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H	Et	Et

【表 16】



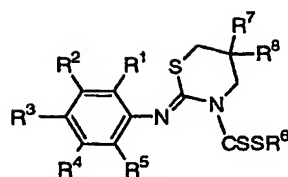
	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
II-95		Allyl	Me	Me
II-96		CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Me	Me
II-97		CH ₂ CO ₂ (CH ₂) ₂ OMe	Me	Me
II-98		Allyl	Et	Et
II-99		CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-100		Allyl	Et	Et
II-101		Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-102		CH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₄ -	
II-103		Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-104		Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-105		Allyl	-(CH ₂) ₅ -	

【表 17】



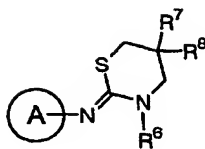
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
II-113	Pr ⁱ	H	H	H	H	CSSMe	-(CH ₂) ₂ N(CH ₂ Ph)(CH ₂) ₂ -	

【表 18】



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
II-114	H	SMe	H	H	H	Allyl	Et	Et
II-115	H	SMe	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-116	H	SMe	H	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-117	H	H	SMe	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-118	H	H	SMe	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-119	OMe	H	Et	H	H	Allyl	Me	Me
II-120	OMe	H	Pr ⁱ	H	H	Allyl	Me	Me
II-121	Pr ⁱ	H	OMe	H	H	Allyl	Me	Me
II-122	Pr ⁱ	H	OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-123	H	OEt	OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-124	H	OPr	OPr	H	H	Allyl	Me	Me
II-125	H	OMs	OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-126	H	H	(CH ₂) ₂ OEt	H	H	Allyl	Me	Me
II-127	H	OMe	OEt	H	H	Allyl	Et	Et
II-128	H	OEt	OEt	H	H	Allyl	Et	Et
II-129	H	OEt	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-130	H	OMs	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-131	H	OPr	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-132	H	OPr ⁱ	OPr	H	H	Allyl	Et	Et
II-133	H	H	(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	H	Allyl	Me	Me
II-134	Pr ⁱ	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₅ -	
II-135	Pr ⁱ	H	H	H	H	Me	-(CH ₂) ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ -	
II-136	Pr ⁱ	H	H	H	H	Me	-(CH ₂) ₂ N(Et)(CH ₂) ₂ -	
II-137	F	H	F	H	H	Allyl	Me	Me
II-138	H	Cl	Cl	H	H	Allyl	Me	Me
II-139	Me	H	Cl	H	H	Allyl	Me	Me
II-140	Cl	H	Me	H	H	Allyl	Me	Me
II-141	H	H	(CH ₂) ₂ OMe	H	H	Allyl	Me	Me
II-142	H	H	Pr ⁱ	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₄ -	
II-143	H	H	Pr ⁱ	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₄ -	
II-144	H	H	Pr ⁱ	H	H	Allyl	Et	Et
II-145	H	H	Pr ⁱ	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-146	H	H	Pr ⁱ	H	H	Allyl	-(CH ₂) ₅ -	
II-147	OMe	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Pr	Pr
II-148	OMe	H	H	H	H	CH ₂ CO ₂ Bu ^t	Pr ⁱ	Pr ⁱ
II-149	OMe	H	H	H	H	Allyl	Pr	Pr
II-150	Bu ^o	H	H	H	H	Me	-(CH ₂) ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ -	

【表 19】

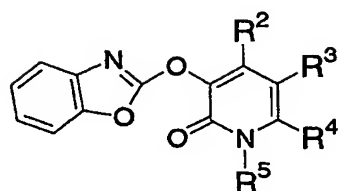


	A	R ⁶	R ⁷	R ⁸
II-151		CSSCH ₂ CO ₂ Bu ^t	-(CH ₂) ₅ -	
II-152		CSSCH ₂ CO ₂ Bu ^t	Et	Et
II-153		COSMe	-(CH ₂) ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ -	
II-154		COSMe	-(CH ₂) ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ -	

【0012】

上記(3)又は(4)記載の化合物としては、W0 02/053543記載の化合物が挙げられ、以下の表に記載の化合物が好ましい。

【表 20】

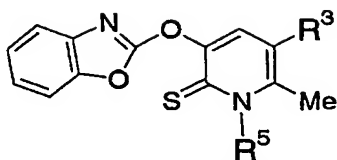


化合物 No.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-001	H	Me	Me	Me
1-002	H	Me	Me	Et
1-003	H	Me	Me	nPr
1-004	H	Me	Me	nBu
1-005	H	Me	Me	Bn
1-006	H		H	nBu
1-007	H		H	nBu
1-008	H		H	nBu
1-009	H		H	nBu
1-010	Me	H	Me	nBu
1-011		H	Me	nBu

【表 21】

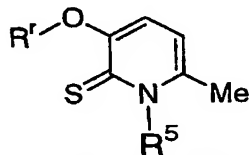
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
1-012		1-016	
1-013		1-017	
1-014		1-019	
1-015			

【表 2 2】



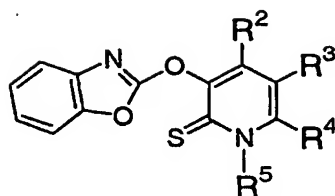
化合物 No.	R ³	R ⁵	化合物 No.	R ³	R ⁵
2-001	Me	Me	2-008	Me	Bn
2-002	Me	Et	2-009	Et	Me
2-003	Me	nPr	2-010	Et	Et
2-004	Me	nBu	2-011	Et	nPr
2-005	Me	iBu	2-012	Et	nBu
2-006	Me	nPent	2-013	Et	Bn
2-007	Me	nHexyl			

【表 2 3】

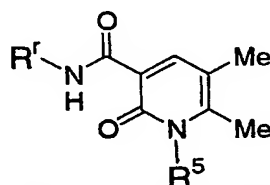


化合物 No.	R ^r	R ⁵	化合物 No.	R ^r	R ⁵
2-014		Me	2-022		nBu
2-015		nBu	2-023		nBu
2-016		nBu	2-024		nBu
2-017	Ac	nBu	2-025		nBu
2-018	H	nBu	2-026	nBu	nBu
2-019		nBu	2-027		nBu
2-020	H ₃ C-SO ₂ -	nBu	2-028	EtO ₂ C-	nBu
2-021		nBu	2-029		nBu

【表 2 4】

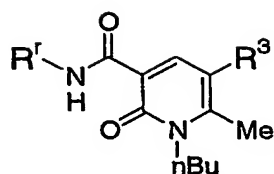


化合物 No.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
2-030	H	H	H	iPr
2-031	Me	H	H	nPr
2-032	-CH ₂ OMe	H	H	nPr
2-033	H	H	H	nBu
2-034	Me	H	H	nBu
2-035	H	Me	H	nBu
2-036	H	Br	H	nBu
2-037	H		H	nBu

【0013】
【表 2 5】

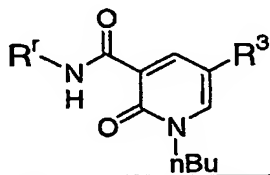
化合物 No.	R ^r	R ⁵	化合物 No.	R ^r	R ⁵
3-001		Me	3-009		nBu
3-002		Me	3-010		nBu
3-003		Et	3-011		nHexyl
3-004		Et	3-012		nHexyl
3-005		nPr	3-013		Bn
3-006		nPr	3-014		Bn
3-007		iPr	3-015		Ph
3-008		iPr	3-016		Ph

【表 26】



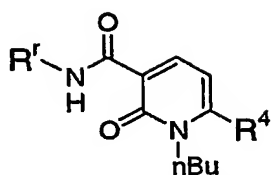
化合物 No.	R ^r	R ³	化合物 No.	R ^r	R ³
3-033		nBu	3-038		I
3-034		nBu	3-039		
3-035		nPentyl	3-040		
3-036		nPentyl	3-044		CF ₃
3-037		I			

【表 27】



化合物 No.	R ^r	R ³	化合物 No.	R ^r	R ³
3-061	n-Hexyl		3-068		
3-062			3-069		
3-063			3-070	nBuO	H
3-064			3-071		H
3-065			3-072		CF ₃
3-066			3-073		
3-067		I	3-074		

【表 28】



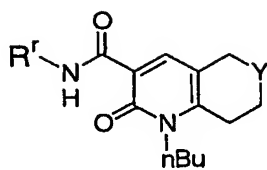
化合物 No.	R ^r	R ⁴	化合物 No.	R ^r	R ⁴
3-081		Me	3-084		nHexyl
3-082		nPentyl	3-085		nHexyl
3-083		nPentyl			

【表 29】

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
3-105		3-109	
3-106		3-110	
3-107		3-111	
3-108		3-112	

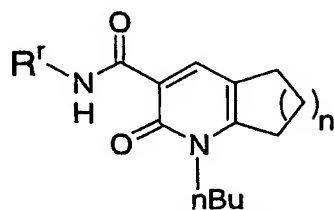
【0014】

【表 30】



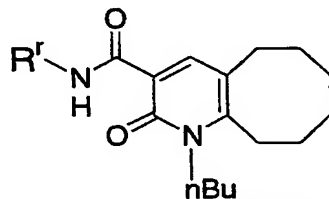
化合物 No.	R ^f	Y	化合物 No.	R ^f	Y
4-001		-CH ₂ -	4-014		
4-002		-CH ₂ -	4-015		
4-003		-CH ₂ -	4-016		
4-004		-CH ₂ -	4-017		
4-005		-CH ₂ -	4-018		
4-006		-CH ₂ -	4-019		
4-007		-CH ₂ -	4-020		
4-008		-CH ₂ -	4-021		
4-009		-CH ₂ -	4-022		
4-010		-O-	4-023		
4-011		-O-	4-024		
4-012		-O-	4-025		
4-013			4-026		

【表 3 1】



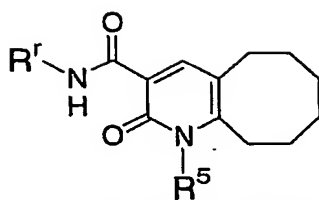
化合物 No.	R ^r	n	化合物 No.	R ^r	n
4-051		1	4-057		3
4-052		1	4-058		3
4-053		3	4-059		3
4-054		3	4-060		3
4-055		3	4-061		6
4-056		3	4-062		6

【表 3 2】



化合物 No.	R ^r	化合物 No.	R ^r
4-101		4-104	
4-102		4-105	
4-103			

【表 3 3】



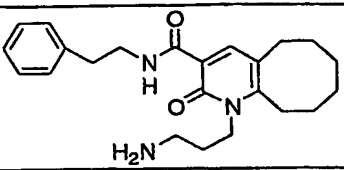
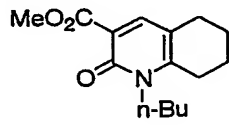
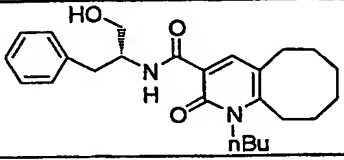
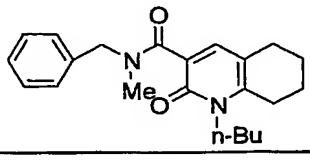
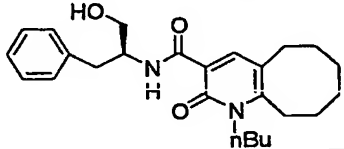
化合物 No.	R ^r	R ⁵	化合物 No.	R ^r	R ⁵
4-301			4-306		
4-302			4-307		
4-303			4-308		
4-304			4-309		
4-305			4-310		

【0015】

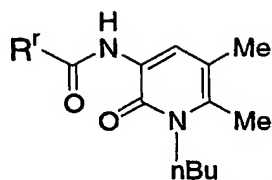
【表 3 4】

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
4-311		4-321	
4-312		4-322	
4-313		4-323	
4-314		4-324	
4-315		4-325	
4-316		4-326	
4-317		4-327	
4-318		4-328	
4-319		4-329	
4-320		4-330	

【表 35】

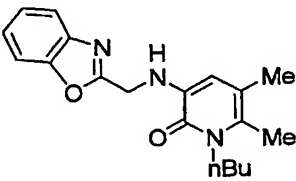
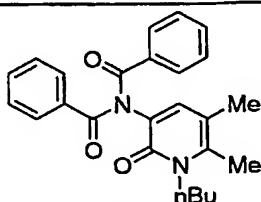
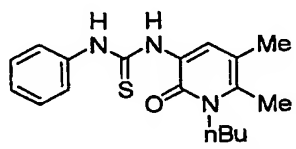
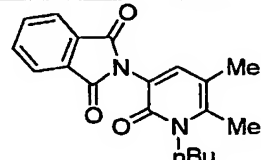
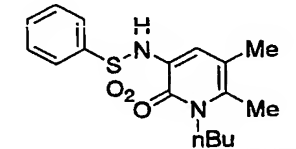
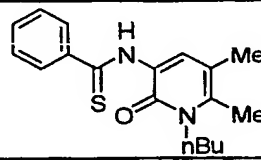
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
4-331		4-505	
4-332		4-506	
4-333			

【表 36】

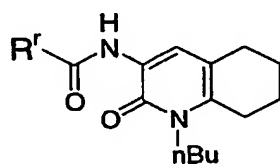



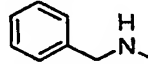
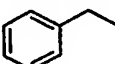
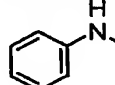
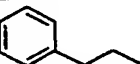
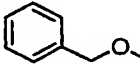
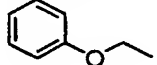
化合物 No.	R ^r	化合物 No.	R ^r
5-001	Me	5-011	
5-002		5-012	
5-003		5-013	
5-004		5-014	
5-005		5-015	nBuO-
5-006		5-016	
5-007		5-017	BnO-
5-008		5-018	
5-009		5-019	
5-010		5-020	

【表 3 7】

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
5-101		5-104	
5-102		5-105	
5-103		5-106	

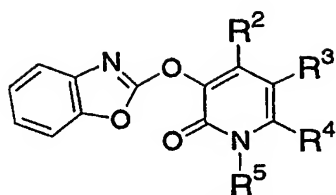
【表 3 8】



化合物 No.	R'	化合物 No.	R'
6-001		6-005	
6-002		6-006	
6-003		6-007	
6-004			

【0016】

【表 39】

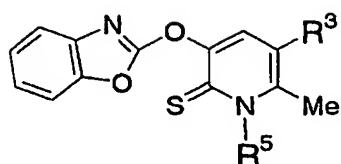


化合物 No.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-001	H	Me	Me	Me
1-002	H	Me	Me	Et
1-003	H	Me	Me	nPr
1-004	H	Me	Me	nBu
1-005	H	Me	Me	Bn
1-006	H		H	nBu
1-007	H		H	nBu
1-008	H		H	nBu
1-009	H		H	nBu
1-010	Me	H	Me	nBu
1-011		H	Me	nBu

【表 40】

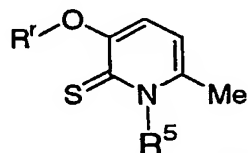
化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
1-012		1-016	
1-013		1-017	
1-014		1-019	
1-015			

【表 4 1】



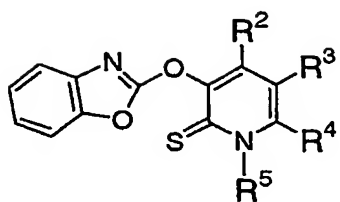
化合物 No.	R ³	R ⁵	化合物 No.	R ³	R ⁵
2-001	Me	Me	2-008	Me	Bn
2-002	Me	Et	2-009	Et	Me
2-003	Me	nPr	2-010	Et	Et
2-004	Me	nBu	2-011	Et	nPr
2-005	Me	iBu	2-012	Et	nBu
2-006	Me	nPent	2-013	Et	Bn
2-007	Me	nHexyl			

【表 4 2】



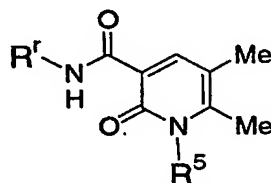
化合物 No.	R ^r	R ⁵	化合物 No.	R ^r	R ⁵
2-014		Me	2-022		nBu
2-015		nBu	2-023		nBu
2-016		nBu	2-024		nBu
2-017	Ac	nBu	2-025		nBu
2-018	H	nBu	2-026	nBu	nBu
2-019		nBu	2-027		nBu
2-020	H ₃ C-SO ₂ -	nBu	2-028	EtO ₂ C-	nBu
2-021		nBu	2-029		nBu

【表 4 3】



化合物 No.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
2-030	H	H	H	iPr
2-031	Me	H	H	nPr
2-032	-CH ₂ OMe	H	H	nPr
2-033	H	H	H	nBu
2-034	Me	H	H	nBu
2-035	H	Me	H	nBu
2-036	H	Br	H	nBu
2-037	H		H	nBu

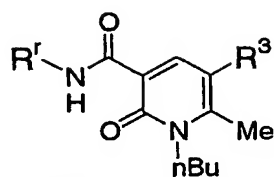
【表 4 4】



化合物 No.	R ^r	R ⁵	化合物 No.	R ^r	R ⁵
3-001		Me	3-009		nBu
3-002		Me	3-010		nBu
3-003		Et	3-011		nHexyl
3-004		Et	3-012		nHexyl
3-005		nPr	3-013		Bn
3-006		nPr	3-014		Bn
3-007		iPr	3-015		Ph
3-008		iPr	3-016		Ph

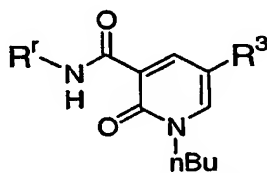
【0017】

【表45】



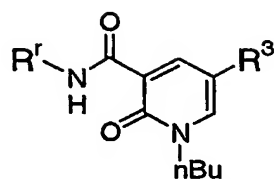
化合物 No.	R ^r	R ³	化合物 No.	R ^r	R ³
3-033		nBu	3-038		I
3-034		nBu	3-039		
3-035		nPentyl	3-040		
3-036		nPentyl	3-044		CF ₃
3-037		I			

【表46】



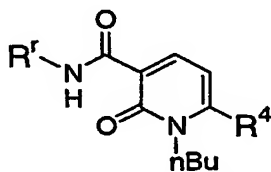
化合物 No.	R ^r	R ³	化合物 No.	R ^r	R ³
3-061	n-Hexyl		3-065		
3-062			3-066		
3-063			3-067		I
3-064			3-068		

【表 4 7】



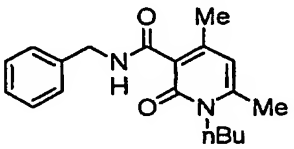
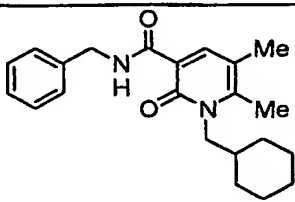
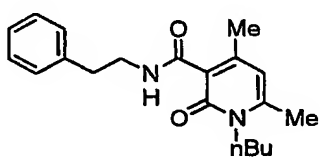
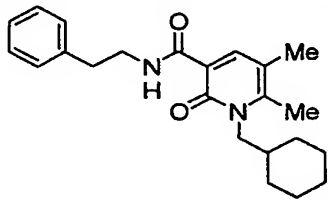
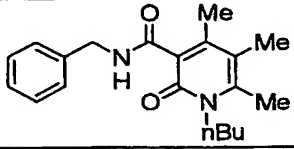
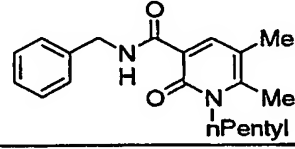
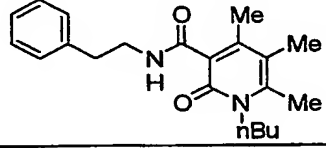
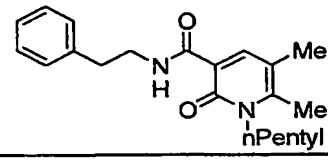
化合物 No.	R ^r	R ³	化合物 No.	R ^r	R ³
3-069			3-072		CF ₃
3-070	nBuO	H	3-073		
3-071		H	3-074		

【表 4 8】



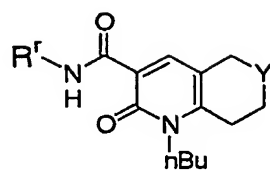
化合物 No.	R ^r	R ⁴	化合物 No.	R ^r	R ⁴
3-081		Me	3-084		nHexyl
3-082		nPentyl	3-085		nHexyl
3-083		nPentyl			

【表 49】

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
3-105		3-109	
3-106		3-110	
3-107		3-111	
3-108		3-112	

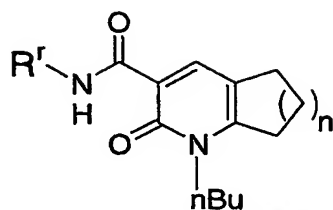
【0018】

【表 50】



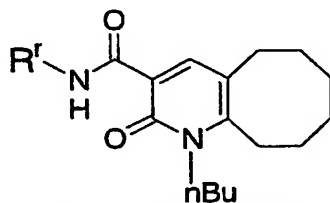
化合物 No.	R ^f	Y	化合物 No.	R ^f	Y
4-001		-CH ₂ -	4-014		
4-002		-CH ₂ -	4-015		
4-003		-CH ₂ -	4-016		
4-004		-CH ₂ -	4-017		
4-005		-CH ₂ -	4-018		
4-006		-CH ₂ -	4-019		
4-007		-CH ₂ -	4-020		
4-008		-CH ₂ -	4-021		
4-009		-CH ₂ -	4-022		
4-010		-O-	4-023		
4-011		-O-	4-024		
4-012		-O-	4-025		
4-013			4-026		

【表 5 1】



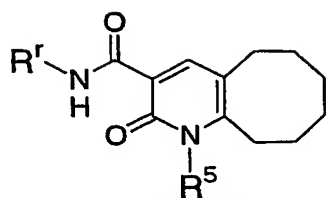
化合物 No.	R ^r	n	化合物 No.	R ^r	n
4-051		1	4-057		3
4-052		1	4-058		3
4-053		3	4-059		3
4-054		3	4-060		3
4-055		3	4-061		6
4-056		3	4-062		6

【表 5 2】



化合物 No.	R ^r	化合物 No.	R ^r
4-101		4-104	
4-102		4-105	
4-103			

【表 53】

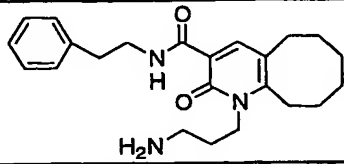
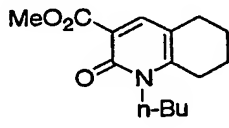
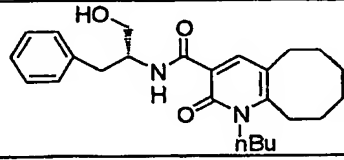
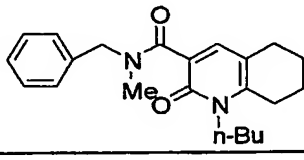
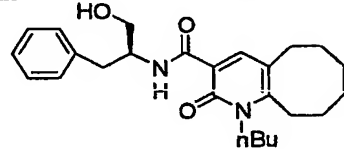


化合物 No.	R^r	R^5	化合物 No.	R^r	R^5
4-301			4-306		
4-302			4-307		
4-303			4-308		
4-304			4-309		
4-305			4-310		

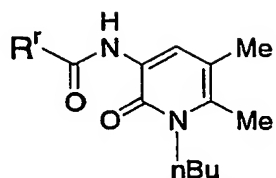
【表 5 4】

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
4-311		4-321	
4-312		4-322	
4-313		4-323	
4-314		4-324	
4-315		4-325	
4-316		4-326	
4-317		4-327	
4-318		4-328	
4-319		4-329	
4-320		4-330	

【表 55】

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
4-331		4-505	
4-332		4-506	
4-333			

【表 56】

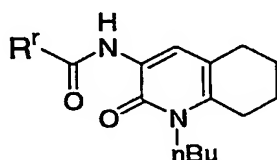


化合物 No.	R ^r	化合物 No.	R ^r
5-001	Me	5-010	
5-002		5-011	
5-003		5-012	
5-004		5-013	
5-005		5-014	
5-006		5-015	nBuO-
5-007		5-016	
5-008		5-017	BnO-
5-009		5-018	
5-010		5-019	
5-011		5-020	

【表 57】

化合物 No.	構造	化合物 No.	構造
5-101		5-104	
5-102		5-105	
5-103		5-106	

【表 58】



化合物 No.	R ^r	化合物 No.	R ^r
6-001		6-005	
6-002		6-006	
6-003		6-007	
6-004		6-004	

【0019】

上記(5)記載の化合物としては、以下の化合物が好ましい。

(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)アクリルアミド、3-(4-エトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アクリルアミド、3-(3,4-ジペンチルオキシフェニル)-(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アクリルアミド、(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ブチルオキシフェニル)アクリルアミド、(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ヘキシルオキシフェニル)アクリルアミド、(E)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ヘプチルオキシフェニル)アクリルアミド、(E)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(4-メトキシ-3-ペンチルオ

キシフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (2-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -N-メチル-3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (3-イソペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) アクリルアミド、 3- [3- (2-エチルブチルオキシ) -4-メトキシフェニル] - (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 3- [3- (1, 1-ジメチルヘプチル) -4-メトキシフェニル] - (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、 (E) -N- [2- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチル] -3- [3- (1, 1-ジメチルヘプチル) -4-メトキシフェニル] アクリルアミド、 3- (3-ヘキシル-4-メトキシフェニル) - (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、 (E) -N- (4-アミノ-3-ペンチルオキシフェニル) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、 (E) -N- (4-アミノ-3-ペンチルオキシフェニル) -N- [2- (4-ニトロフェニル) エチル] アクリルアミド、 3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) - (E) -N- [2- (4-ペンチルオキシフェニル) エチル] アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) - (E) -N- (2-モルホリノエチル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 2- [2- {3- (3-ペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) アクリロイルアミノ} エチル] ピリジン-N-オキシド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド、 3- [3- (N', N'-ジペンチルアミノ) -4-メトキシフェニル] - (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (3-ペンチルアミノ-4-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- [3- (N'-メチル-N'-ペンチルアミノ) -4-メトキシフェニル] アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-アミノフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (3-ペンチルオキシ-4-ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (3-ペンチルオキシ-4-メチルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-アミノフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ニトロフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (イミダゾール-4-イル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ニトロフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (イミダゾール-4-イル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (4-メチルアミノ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-アミノフェニル) エチル] -3- (4-メトキシ-3-ペンチルアミノフェニル) アクリルアミド、 (E) -N- [2- (4-ニトロフェニル)

エチル] - 3 - (4-メチルアミノ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、
3 - (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) - (E) - N - [2 - (4-チオフ
エン-2-イル) エチル] アクリルアミド、 (E) - N - [2 - (4-ヒドロキシフェ
ニル) エチル] - 3 - [(N' - メチル - N' - ペンチルアミノ) - 4-ペンチルオキシ
フェニル] アクリルアミド、 (E) - N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル]
- 3 - (4-ペンチルアミノ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 (E)
- N - [2 - (4-シアノフェニル) エチル] - 3 - (4-メトキシ-3-ペンチルオキ
シフェニル) アクリルアミド、 (E) - N - [2 - (4-カルバモイルフェニル) エチル]
] - 3 - (4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル) アクリルアミド、 N - [2 - (4-
ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、
4-エトキシ-N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 3-ペンチルオキシ
ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エ
チル] ベンズアミド、 4-ジメチルアミノ-N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エ
チル] - 3-ペンチルオキシベンズアミド、 N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エ
チル] - 3-ペンチルアミノ-4-メトキシベンズアミド、 3-ブチルオキシ-N - [2 -
(4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシベンズアミド、 3-ヘキシル
オキシ-N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシベンズアミド、
3-ヘブチルオキシ-N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシ
ベンズアミド、 N - [2 - (3-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシ-3-
ペンチルオキシベンズアミド、 N - [2 - (2-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-
メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N - [2 - (4-ヒドロキシシクロヘキ
シル) エチル] - 4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N - [2 - (4-
ヒドロキシフェニル) エチル] - N-メチル-4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンズ
アミド、 3-イソペンチルオキシ-N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -
4-メトキシベンズアミド、 3 - (2-エチルブチルオキシ) - N - [2 - (4-ヒド
ロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシベンズアミド、 N - [2 - (4-ヒドロキシ
-3-メトキシフェニル) エチル] - 4-ヒドロキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、
N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-ヒドロキシ-3-ペンチルオ
キシベンズアミド、 N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-ヒドロキシ
-N-メチル-3-ペンチルオキシベンズアミド、 3 - (1, 1-ジメチルヘプタン)
- N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシベンズアミド、 N -
[2 - (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (1, 1-ジメチルヘプタン)
- 4-メトキシベンズアミド、 3 - (1, 1-ジメチルヘプタン) - N - [2 - (4-
ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) エチル] - 4-メトキシベンズアミド、 3 - (1
, 1-ジメチルヘプタン) - N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-ヒド
ロキシベンズアミド、 N - [2 - (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチル] - 3 - (1
, 1-ジメチルヘプタン) - 4-ヒドロキシベンズアミド、 3-ヘキシル-N - [2 -
(4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシベンズアミド、 N - [2 - (4-
アミノフェニル) エチル] - 3, 4-ジペンチルオキシベンズアミド、 3, 4-ジヘ
キシルオキシ-N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] ベンズアミド、 4-メ
トキシ-N - [2 - (4-ペンチルオキシフェニル) エチル] - 3-ペンチルオキシベン
ズアミド、 4-メトキシ-N - (2-モルホリノエチル) - 3-ペンチルオキシベンズ
アミド、 4-メトキシ-N - [2 - (4-プロペン-2-イルオキシフェニル) エチル]
] - 3-ペンチルオキシベンズアミド、 N - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル]
] - 4-メトキシ-N - [2 - (フェニルスルフィニル) エチル] - 3-ペンチルオキシ
ベンズアミド、 N - [2 - (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチル] - 4-メトキシ
-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N - [2 - (4-アセトキシフェニル) エチル]
- 4-メトキシ-3-ペンチルオキシ-N - (E) - フェニルチオビニルベンズアミド、
N - [2 - (4-アセトキシフェニル) エチル] - N-エチル-4-メトキシ-3-ペ
ンチルオキシベンズアミド、 4 - [2 - {N - (4-メトキシ-3-ペンチルオキシペ

ンゾイル) アミノ} エチル] ピリジン-N-オキシド、 3-[2-{N-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシベンゾイル) アミノ} エチル] ピリジン-N-オキシド、 3-ジペンチルアミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-メトキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-イソヘキシル-4-メトキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-メトキシ-3-(N'-メチル-N'-ペンチルアミノ) ベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-ペンチルアミノ-4-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-ペンチルアミノ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(4-スルファモイルフェニル) エチル] ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(イミダゾール-4-イル) エチル] ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル) エチル] ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(4-フルオロフェニル) エチル] ベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-ペンチルオキシ-4-プロペン-2-イルベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-プロピルオキシ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 3, 4-ジブチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] ベンズアミド、 3, 4-ジヘプチルオキシ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] ベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-メチルアミノ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3, 4-ジ

ペンチルアミノベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-(N'-メチル-N'-ペンチルアミノ)-4-ペンチルオキシベンズアミド、 4-アミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(2-チエニル) エチル] ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(5-ヒドロキシインドール-3-イル) エチル] ベンズアミド、 3, 4-ジペンチルオキシ-N-[2-(4-メチルアミノフェニル) エチル] ベンズアミド、 N-[2-(4-ジメチルアミノフェニル) エチル]-3, 4-ジペンチルオキシベンズアミド、 4-ブチリルアミノ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-ホルミルアミノ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-4-メチルチオ-3-ペンチルオキシベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-ペンチルオキシ-4-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-(4-ヒドロキシブチルオキシ)-4-メトキシベンズアミド、 N-[2-(4-アミノフェニル) エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 4-メトキシ-N-[2-(4-ニトロフェニル) エチル]-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(イミダゾール-4-イル) エチル]-4-メトキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-アミノフェニル) エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(4-ニトロフェニル) エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 N-[2-(イミダゾール-4-イル) エチル]-4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオベンズアミド、 2-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル]-5-メトキシ-4-ペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、 2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル]-5-メトキシ-4-ペンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、 5-メトキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル) エチル]-4-ペンチル

オキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-メチルフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、4, 5-ジベンチルオキシ-2-[2-(イミダゾール-4-イル)エチル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-4, 5-ジベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、4, 5-ジベンチルオキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4, 5-ジベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、4, 5-ジベンチルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、4, 5-ジベンチルオキシ-2-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-4, 5-ジベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ベンチルアミノ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、5-メトキシ-4-ベンチルオキシ-2-[2-(4-ピリジン)エチル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-5-メトキシ-4-ベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、5-メトキシ-2-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]-4-ベンチルオキシ-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン、2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-ピリジル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ベンチルオキシ-1 H-イソキノリン-2-イル)エチル]フェニルアセタート、6-メトキシ-2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-メチルフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2-(2-フェニルエチル)-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、5, 6-ジベンチルオキシ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、6-メトキシ-2-[2-(4-ピペリジノフェニル)エチル]-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン、および6-メトキシ-2-[2-(4-ピリジル)エチル]-5-ベンチルオキシ-2 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、6-メトキシ-2-[2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル]-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-イソキノリン-1-オン、4-[2-(6-メトキシ-1-オキソ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソキノリン-2-イル)エチル]フェニルアセタート、2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-(2-フェニルエチル)-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-イソキノリン-1-オン、6-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-5-ベンチルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-イ

ソキノリン-1-オン、2-[2-(4-メチルフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、2-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、6-メトキシ-5-ペンチルオキシ-2-[2-(4-ピリジル)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、6-メトキシ-1-オキソ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-(4-アミノフェニル)アミド、6-メトキシ-1-オキソ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-[(4-アミノフェニル)メチル]アミド、6-メトキシ-1-オキソ-5-ペンチルオキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 N-(4-ニトロフェニル)アミド、7-メトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-8-ペンチルオキシ-(1H,3H)-キナゾリン-2,4-ジオン、7-メトキシ-3-[2-(4-ピリジル)エチル]-8-ペンチルオキシ-(1H,3H)-キナゾリン-2,4-ジオン、3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-(1H,3H)-キナゾリン-2,4-ジオン、3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-(1H,3H)-キナゾリン-2,4-ジオン、3-[2-(4-メチルアミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-(1H,3H)-キナゾリン-2,4-ジオン、3-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-7-メトキシ-8-ペンチルオキシ-(1H,3H)-キナゾリン-2,4-ジオン、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-ピリジル)エチル]アミド、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミド、7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミド、および 7-メトキシ-8-ペンチルオキシキノリン-3-カルボン酸 N-[2-(イミダゾール-4-イル)エチル]アミド、2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-メトキシ-3-ペンチルチオフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、2-(3,4-ジペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-メチルチオ-3-ペンチルオキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、2-(3-ペンチルオキシ-4-ペンチルチオフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-ペンチルオキシ-3-ペンチルチオフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール、2-(4-メトキシ-3-ペンチルオキシフェニル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロオキサゾール。

上記(6)記載の化合物としては、以下の化合物が好ましい。

7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル)エチル]アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル)アミド。

上記(7)記載の化合物としては、以下の化合物が好ましい。

7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル)エチル]アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1,

出証特 2004-3085754

ンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジペンチルオキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、1-O- {2-ヒドロキシ-5- [(7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸、1-O- {2-ヒドロキシ-4- [(7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸、5- [7-メトキシ-3- { (3, 4-メチレンジオキシベンジル) カルバモイル} -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ] ペンタン酸、5- [7-メトキシ-3- { (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル) カルバモイル} -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ] ペンタン酸、8- (5-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8- (5-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、8- (4-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8- (4-オキソペンチルオキシ) -1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8- (3-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8- (3-オキソペンチルオキシ) -1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8- (2-ヒドロキシペンチルオキシ) -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2- (4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-プトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、N- (4-フルオロフェニル) カルバミン酸 (8-プトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、N-ピリジン-4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-プトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-7-メトキシ-3-モルホリノメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、N- [(8-プトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル] -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N- [(8-プトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)

メチル] - (4-ヒドロキシフェニル) アセトアミド、
7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
メチルエステル、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノ
リン-3-カルボン酸メチルエステル、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチル
オキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル、1-メチル-7-メト
キシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル
エステル、
7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
、8-プトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、8-
-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メ
トキシ-2-オキソ-8-フロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メト
キシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、1-メ
チル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カル
ボン酸、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノ
リン-3-カルボン酸、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノ
リン-3-カルボキサミド。

【0020】

上記記載の化合物の中でも、特に(1)～(4)に記載の化合物が好ましい。

上記(1)～(16)記載の化合物は、カンナビノイド受容体親和性作用を有する化合物であるが、その多くは強力なカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有し、強い気道炎症性細胞浸潤抑制効果、気道過敏性亢進抑制効果、粘液分泌抑制効果、および/または気管支拡張効果を発揮することができる。

【0021】

本発明化合物を治療に用いるには、通常の経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明化合物を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口投与製剤とすることもできる。

活性成分として使用する化合物のカンナビノイド受容体1型アゴニスト作用が弱く、カンナビノイド受容体2型アゴニスト作用が強い場合、いかなる製剤としても使用することができる。特に、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤として使用することができる。なお、活性成分として使用する化合物のカンナビノイド受容体1型アゴニスト作用が強い場合は、局所的に投与することが好ましく、特に軟膏剤、クリーム、ローション等の製剤が好ましい。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤(例えば、トウモロコシでん粉等)、充填剤(例えば、ラクトース、微結晶性セルロース等)、崩壊剤(例えば、でん粉グリコール酸ナトリウム等)又は滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース等)、乳化剤(例えば、レシチン等)、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合は液剤又は懸濁化剤として用いる。

本発明化合物の投与量は、投与形態、患者の症状、年齢、体重、性別、あるいは併用される薬物(あるとすれば)などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.01～100mg、好ましくは0.01～10mg、より好ましくは0.1～10mg、非経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.001～1

0.0 mg、好ましくは0.001~1 mg、より好ましくは0.01~1 mgを投与する。これを1~4回に分割して投与すればよい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

上記2)又は3)記載の化合物は、WO 01/19807又はWO 02/07256 2記載の製造法に従って製造することができる。上記4)又は5)記載の化合物は、WO 02/053543記載の製造法に従って製造することができる。

試験例

試験例1及び2 BNラット抗原誘発気道過敏性亢進及び炎症性細胞浸潤に及ぼす影響（急性モデル）

BNラット抗原誘発気道過敏性亢進：水酸化アルミニウムゲル（1 mg）と卵白アルブミン（0.1 mg、OVA）の混合液（1 mL）をBrown Norway（BN、日本チャールスリバー社から入手）ラットの腹腔内に注射することによって能動的に感作した。10日後、1% OVAを超音波ネブライザーにより30分間吸入チャレンジし、その24時間後、ネンプタール（80 mg/kg、i.p.）麻酔下のラットにAChを低濃度より5分間隔で順次静脈内投与し、直後に生じる気道収縮反応をKonzett & Rossier法を一部改変して測定した。即ち、ラットの気管を切開し、肺側にカニューレを装着して人工呼吸器（SN-480-7、シナノ製作所）を接続後、一定の空気（一回換気量：1 mL/100 g、換気回数：60回/分）を肺に送って人工換気を行い、吸入パイプの側枝よりオーバーフローする空気圧を圧トランスデューサー（TP-400T、日本光電）を用いて測定し、ひずみ圧力アンプ（日本光電：AP-601G）を介してプリンター（WT-645G、日本光電）に記録した。薬物の投与（1回）は、抗原の暴露1時間前に行った。Vehicle投与のcontrol群と薬物投与群のACh収縮反曲線下面積（AUC）を比較して気道過敏性亢進抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-270は100 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

化合物4-320は10 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

BNラット抗原誘発気道炎症性細胞浸潤：上記実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定する。得られた細胞の一部をCytospin3（Shandon）にて塗抹標本を作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制効果の有意差検定を行った。

化合物4-320は1 mg/kg及び10 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

化合物10-051は30 mg/kg及び100 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

試験例3及び4 BNラット抗原誘発慢性気道過敏性亢進及び炎症性細胞浸潤に及ぼす影響（慢性モデル）

BNラット抗原誘発慢性気道過敏性亢進：水酸化アルミニウムゲルとOVA溶液の混合液をBNラットの腹腔内に注射することにより能動感作した。12日後より1週間隔で4回、1回につきそれぞれ1% OVAまたは生理食塩液30分間を繰り返し超音波ネブライザー（オムロン：NE-U12）で吸入チャレンジして慢性的な気道過敏性亢進モデルを作製した。薬物は3回目の抗原吸入チャレンジの1時間前より1日1回8日間連続して経口投与し、最終投与の1時間後4回目の吸入チャレンジを行った。その24時間後に、気道過敏性亢進抑制の評価を試験例1と同様に行った。

化合物I-12は30 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差、100 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

化合物4-320は3 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

BNラット抗原誘発慢性気道炎症性細胞浸潤：上記実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより5 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定

する。得られた細胞の一部をCytospin3 (Shandon)にて塗抹標本を作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制の評価を試験例2と同様に行った。

化合物I-12は100 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

化合物10-051は3 mg/kg及び30 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

【0023】

試験例5及び6 モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進及び炎症性細胞浸潤に及ぼす影響(急性モデル)

モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進: 1% OVA溶液を超音波ネブライザー(オムロン: NE-U12)でエアロゾル化し、これを曝露用チャンバーに固定したモルモット(日本チャールスリバー社から入手)に1週間隔で2回それぞれ10分間無麻酔下で曝露させることによって能動的に感作した。その1週間後、1% OVAを超音波ネブライザーにより5分間吸入チャレンジした。薬物は抗原暴露の1時間前に行い、またアナフィラキシーショック死を防ぐため抗ヒスタミン薬のdiphenhydramine (10 mg/kg, i. p.)を10分前に処置した。抗原チャレンジ24時間後、ウレタン麻酔下(1.4 g/kg, i. p.)でモルモットにAChを低濃度より5分間隔で順次静脈内投与し、直後に生じる気道収縮反応をKonzett & Rossler法を一部改変した方法で測定し、気道過敏性の評価を行った。即ち、モルモットの気管を切開し、肺側にカニューレを装着して人工呼吸器(SN-480-7、シナノ製作所)を接続後、一定の空気(一回換気量: 4 mL、換気回数: 60回/分)を肺に送って人工換気を行い、吸入パイプの側枝よりオーバーフローする空気圧を圧トランスデューサー(TP-400T、日本光電)を用いて測定し、ひずみ圧力アンプ(日本光電: AP-601G)を介してプリンター(WT-645G、日本光電)に記録した。薬効評価はvehicle投与のcontrol群と薬物投与群のACh気道収縮反応曲線下面積(AUC)を比較して気道過敏性亢進抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は10 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

化合物4-320は1 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差、10 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

モルモットの抗原誘発気道炎症性細胞浸潤: 上記実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニューレより10 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定する。得られた細胞の一部をCytospin3 (Shandon)にて塗抹標本を作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は10 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差を示した。

化合物I-270は10 mg/kg投与で $P < 0.05$ の有意差を示した。

化合物4-320は1 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差、10 mg/kg投与で $P < 0.01$ 有意差を示した。

化合物10-051は30 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差を示した。

試験例7及び8 モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進及び炎症性細胞浸潤に及ぼす影響(慢性モデル)

モルモットの抗原誘発気道過敏性亢進及: 1% OVA溶液を超音波ネブライザー(オムロン: NE-U12)でエアロゾル化し、これを曝露用チャンバーに固定したモルモットに1週間隔で2回それぞれ10分間無麻酔下で曝露させることによって能動的に感作した。さらに、1週および2週間後に1% OVAを5分間2回吸入チャレンジした。薬物の投与は1回目チャレンジの1時間前から2回目チャレンジの1時間前まで1日1回行った。また、アファフィラキシーショック死を防ぐため、それぞれのチャレンジ10分前に抗ヒスタミン薬のdiphenhydramine (10 mg/kg, i. p.)を処置した。24時間後の気道過敏性亢進は試験例5の場合と同様にして測定した。薬効評価はvehicle

投与のcontrol群と薬物投与群のACh気道収縮反応曲線下面積(AUC)を比較して気道過敏性亢進抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は30 mg/kg投与で $P < 0.05$ 有意差を示した。

モルモットの抗原誘発気道炎症性細胞浸潤: 上記実験終了後、注射用シリンジを使って気管カニユーレより10 mLの生理食塩液で肺を3回洗浄し、洗浄液中の細胞数を測定する。得られた細胞の一部をCytospin3 (Shandon)にて塗抹標本を作製し、MayGrunwald-Giemsa染色にて細胞を染色し、細胞分類を行い、気道炎症性細胞浸潤抑制効果の有意差検定を行った。

化合物I-12は30 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

【0024】

試験例9 モルモット気管支拡張作用

ウレタン麻酔下(1.4 g/kg、i. p.)でモルモットにAChを低濃度より5分間隔で順次静脈内投与し、直後に生じる気道収縮反応をKonzett & Rossler法を一部改変した方法で測定した。即ち、モルモットの気管を切開し、肺側にカニユーレを装着して人工呼吸器(SN-480-7、シナノ製作所)を接続後、一定の空気(一回換気量: 4 mL、換気回数: 60回/分)を肺に送って人工換気を行い、吸入パイプの側枝よりオーバーフローする空気圧を圧トランスデューサー(TP-400T、日本光電)を用いて測定し、ひずみ圧力アンプ(日本光電: AP-601G)を介してプリンター(WT-645G、日本光電)に記録した。薬物はAChの静注1時間前に経口投与し、AChの用量反応曲線に及ぼす影響を検討し、モルモット気管支拡張効果の有意差検定を行った。

化合物4-320は10 mg/kg投与で $P < 0.01$ の有意差を示した。

【0025】

製剤例

以下に示す製剤例1~8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を意味する。

製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

	用量 (mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460 mg

製剤例2

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量665 mgの錠剤にする。

製剤例3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75

プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例 4

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液)	4 mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	1 mg
合計	150 mg

活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を 50℃で乾燥して No. 18 メッシュ U. S. のふるいに通す。あらかじめ No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 150 mg の錠剤を得る。

製剤例 5

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80 mg
デンプン	59 mg
微結晶性セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	200 mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45 メッシュ U. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填する。

製剤例 6

活性成分 225 mg を含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000 mg
合計	2225 mg

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

製剤例 7

活性成分 50 mg を含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
シロップ	1.25 ml
安息香酸溶液	0.10 ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5 ml

活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチル

セルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

製剤例 8

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分 1 0 0 m g

飽和脂肪酸グリセリド 1 0 0 0 m l

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

【産業上の利用可能性】

【0 0 2 6】

カンナビノイド受容体アゴニストが強い気道炎症性細胞浸潤抑制効果、気道過敏性亢進抑制剤効果、粘液分泌抑制効果、又は気管支拡張剤効果を示すことを見出した。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 カンナビノイド受容体アゴニストを有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤を提供する。

【解決手段】 カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、粘液分泌抑制剤、又は気管支拡張剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 9 4 1 1 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 9 2 6]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 2 3 日
新規登録
大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
塩野義製薬株式会社